·方法学研究·

脑卒中及其风险人群中医证候演变规律研究的方法学质量评价

苏晴[1]，徐曜[1]，李一航[1]，汪丽燕[1]，蔡业峰[1，2，3，4]，倪小佳[1，2，3，4*]

1.510120 广东省广州市，广东省中医院，广东省中医药科学院，广州中医药大学第二临床医学院
2.510120 广东省广州市，省部共建中医湿证国家重点实验室
3.510120 广东省广州市，广东省中医急症研究重点实验室
4.510120 广东省广州市，黄培新广东省名中医传承工作室
*通信作者：倪小佳，副研究员；E-mail：grace1984325@126.com

【摘要】 **背景** 脑卒中及其风险人群的中医证候演变规律是脑血管疾病辨证论治的重点与难点。**目的** 系统评价脑卒中及其风险人群中医证候演变规律研究的方法学质量。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库和 PubMed 以查找脑卒中及其危险因素证候演变规律的队列研究，检索时限为建库至 2023 年 12 月。由 2 名研究人员独立筛选文献和提取数据后，采用纽卡斯尔 – 渥太华量表（NOS）进行方法学质量评价。**结果** 共纳入 22 篇文献含 21 项队列研究，中位 NOS 得分为［5（4，5）］分。得分率较高的条目依次为：条目 2“非暴露队列的选择”（100.00%）、条目 4“确定研究开始时没有所研究的结局发生”（100.00%）及条目 3“暴露的确定”（90.91%）。得分率较低的条目依次为：条目 1“暴露队列的代表性”（9.09%）、条目 6“结局评估”（9.09%）及条目 5“基于设计或分析的同类人群的可比性”（18.18%）。亚组分析结果显示，期刊等级是方法学质量的潜在影响因素（Z=–2.554，P=0.011）。**结论** 脑卒中及其风险人群中医证候演变规律研究的方法学质量为中等，未来应在暴露队列的代表性、结局评估的准确性及随访方面优化设计及实施，并重视中医证候相关混杂因素的控制。

【关键词】 脑卒中；危险因素；证候；辨证论治；队列研究；方法学质量

【中图分类号】 R 743 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007–9572.2024.0439

Quality Evaluation of Methodology on the Changes in Traditional Chinese Medicine Syndromes of Stroke and Risk Population

SU Qing[1]，*XU Yao*[1]，*LI Yihang*[1]，*WANG Liyan*[1]，*CAI Yefeng*[1，2，3，4]，*NI Xiaojia*[1，2，3，4*]

1.Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine，Guangdong Provincial Academy of Chinese Medical Sciences，the Second Clinical School of Guangzhou University of Chinese Medicine，Guangzhou 510120，China
2.State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine，Guangzhou 510120，China
3.Guangdong Provincial Key Laboratory of Research on Emergency in Traditional Chinese Medicine，Guangzhou 510120，China
4.The Heritage Studio of Eminent Chinese Medicine Practitioner of Guangdong Province（Dr. Peixin Huang），Guangzhou 510120，China
**Corresponding author：NI Xiaojia，Associate research professor；E-mail：grace1984325@126.com*

【Abstract】 **Background** The longitudinal changes of Chinese medicine syndrome in the participants with stroke and its risk factors are essentials to the treatment with syndrome differentiation of Traditional Chinese medicine for cerebrovascular diseases. **Objective** To evaluate the methodological quality of cohort studies about longitudinal changes of Chinese medicine

基金项目：广东省中医药局科研项目（20225021）；广东省科技计划项目（2023B1212060062）；广东省中医急症研究重点实验室专项课题（YN2023JZ04）；省部共建中医湿证国家重点实验室专项重点项目（SZ2021ZZ07）；国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作（国中医药办人教函〔2021〕272 号）；国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 – 中医脑病学（国中医药人教函〔2023〕85 号）

引用本文：苏晴，徐曜，李一航，等．脑卒中及其风险人群中医证候演变规律研究的方法学质量评价［J］．中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007–9572.2024.0439.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

SU Q，XU Y，LI Y H，et al. Quality evaluation of methodology on the changes in traditional Chinese medicine syndromes of stroke and risk population［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

syndrome in stroke and its risk factors. **Methods** The CNKI，WanFang Data，and CBM database were electronically searched for cohort studies about longitudinal changes of Chinese medicine syndrome in stroke and its risk factors from inception to December，2023. The methodological quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale（NOS）. **Results** A total of 22 articles including 21 studies were included to the review. The median of NOS scores was 5 with an interquartile range（IQR）of 4 to 5. In details，NOS items scored best included item 2 "Selection of the Non-Exposed Cohort"（100.00%），item 4 "Demonstration That Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study"（100.00%），and item 3 "Ascertainment of Exposure"（90.91%）. Items scored least included item 1 "Representativeness of the Exposed Cohort"（9.09%），item 6 "Assessment of Outcome"（9.09%），and item 5 "Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis"（18.18%）. Subgroup analysis suggested that journal grade was potential factors influencing methodology quality（Z=-2.554，P=0.011）. **Conclusion** The methodological quality of cohort studies about longitudinal changes of Chinese medicine syndrome in the participants with stroke and its risk factors was of moderate methodological quality. The efforts to improve the participant representativeness，out ascertainment，quality of follow-ups and controlling confounders specific to Chinese medicine syndrome should be further encouraged.

【Key words】 Stroke；Risk factor；Chinese medicine syndrome；Treatment based on syndrome differentiation；Cohort studies；Methodological quality

中医证候规律是指疾病在发生、发展过程中随着时间和空间变化而产生的病机变化，包括了中医证候分布规律及中医证候演变规律[1]。中医证候分布规律研究是一类采用横断面研究设计、在短时期或某一时点调查中医的证候分布情况、在一定程度上反映疾病的中医证型、空间横向分布规律的研究[2]。而中医证候演变规律研究则多数采用队列研究设计，对同一患病人群不同时点的证候特征进行长期动态观察，用于观测证候的纵向变动、演化、迁移与发展[3]，目前已有不少此类的队列研究发表[4]。既往文献报道提示，中医证候演变与病情进展、疾病预后及诊治效果等因素相关，开展证候演变规律研究对把握证候的规律及实质、增加辨证论治的精准性、提高中医临床疗效具有重要的理论和现实意义[5]。

脑卒中是我国的重大公共卫生问题，中医药广泛应用于脑卒中预防与治疗的临床实践中[6]，脑卒中及其风险人群的中医证候规律研究亦是该领域的重点与突破点[7]。国内学者对常见的脑血管疾病中医证候演变规律研究进行综述，发现中医证候的演变与脑血管疾病的分型分期、发病部位、病程进展、是否出现并发症、干预手段，以及疾病的转归、预后均有一定的相关性，对防治脑血管病具有重要的临床价值[8]。

既往国内学者已对脑卒中风险人群相关的中医证候分布规律文献进行系统综述[9]，但目前尚未有研究对脑卒中及其风险人群的中医证候纵向演变规律研究进行系统评价。因此，本研究拟通过全面系统的检索及筛选纳入相关的队列研究，对其进行系统综述及方法学质量评价，以期为后续开展高质量的证候规律研究提供方法学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准：国内外公开发表的脑卒中及其危险因素人群[10-11]（包括以下至少 1 个脑卒中危险因素：高血压、糖尿病、血脂异常、无症状颈动脉狭窄、超重与肥胖、代谢综合征、高同型半胱氨酸血症、睡眠呼吸暂停、心房颤动）的队列研究，且研究中对中医证候的纵向变化进行观察。

1.1.2 排除标准：（1）在基线数据中研究对象合并冠心病的队列研究；（2）数据存在明显错漏的研究；（3）重复发表。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库和 PubMed，查找脑卒中及其危险因素的中医证候演变规律研究，检索时限均为建库至 2023 年 12 月。检索采用主题词与自由词相结合的方式进行，并根据各数据库特点进行调整。中文检索词主要包括脑卒中及其危险因素的主题词与自由词，结合证候规律及队列研究相关的检索词，以 CNKI 为例，具体检索策略见表 1。英文检索词主要包括 stroke、hypertension、dyslipidemias、dyslipidaemias、carotid stenosis、obesity、metabolic syndrome、homocysteine、sleep apnea syndromes、diabetes mellitus、atrial fibrillation、pattern identification、cohort study。

1.3 文献筛选和信息提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧则通过两人讨论或交由资深研究者解决。先通过阅读题目和摘要排除不相关文献，进一步阅读全文确

定最终纳入的文献，并记录排除的原因。提取内容包括：队列的类型、规模、地区、纳入病例的起始时间，发表类型、发表期刊、基金支持，疾病类型、暴露因素、结局指标、随访时长、中医证候诊断工具及中医四诊信息的采集方法等。

表 1　CNKI 检索策略
Table 1　Search strategy in the CNKI

步骤	检索词
#1	缺血性卒中 OR 脑血管意外 OR 脑梗死 OR 卒中 OR 中风 OR 颅内血栓 OR 脑血栓 OR 脑栓塞 OR 脑梗塞 OR 小脑梗死 OR 小脑梗塞 OR 脑干梗死 OR 脑干梗塞 OR 脑出血 OR 颅内出血 OR 蛛网膜下腔出血 OR 高血压 OR 血脂异常 OR 高脂血症 OR 高血脂 OR 脂代谢异常 OR 高胆固醇 OR 高甘油三酯 OR 无症状颈动脉狭窄 OR 无症状颈内动脉狭窄 OR 无症状颈动脉粥样硬化性狭窄 OR 肥胖 OR 超重 OR 代谢综合征 OR 高同型半胱氨酸 OR 睡眠呼吸暂停 OR 睡眠呼吸障碍 OR 糖尿病 OR 心房颤动
#2	证候 OR 证型 OR 证素 OR 辨证 OR 中医分型
#3	队列研究 OR 纵向研究 OR 纵向分析 OR 随访 OR 演变规律
#4	#1 AND #2 AND #3

1.4　质量评价

纽卡斯尔－渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale，NOS）由澳大利亚纽卡斯尔大学（The University of Newcastle，Australia）和加拿大渥太华大学（University of Ottawa，Canada）合作开发，主要应用于评估病例对照研究和队列研究的方法学质量[12-13]。NOS 通过 3 大模块共 8 个条目来评价队列研究，具体包括："选择"（含 4 个条目）、"可比性"（共 1 个条目）、"结局"（含 3 个条目）。除了"可比性"条目最高可得 2 分外，其他条目最高可得 1 分，得分范围 0~9 分。总得分越高，研究质量越高。质量评价由两名研究人员独立完成，首先对两位研究人员进行 NOS 评价的培训，测试评价结果的一致性后再正式开展研究工作，当出现意见分歧时，由两人讨论或寻求资深研究者解决。

1.5　统计学分析

采用描述性统计方法对数据进行分析，Excel 2021 和 SPSS 25.0 软件完成资料的整理分析及制图。定性数据资料采用频数和百分比描述；定量数据资料如果符合或近似正态分布，采用（$\bar{x} \pm s$）描述，不符合正态分布采用 M（P_{25}，P_{75}）描述。根据基本特征对 NOS 得分进行亚组分析，组间比较符合或近似正态分布时，两组比较采用独立样本 t 检验，三组及以上比较采用单因素方差分析；不符合正态分布时，两组比较采用 Mann-Whitney U 检验，三组或以上比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。双侧检验水准 α=0.05。

2　结果

2.1　文献筛选结果

初检出相关文献 1 619 项，经逐层筛选，最终纳入 22 篇文献[14-35]。因其中 2 篇文献来源同一项队列研究[18,33]，故共纳入 21 项队列研究。文献筛选流程及结果见图 1。

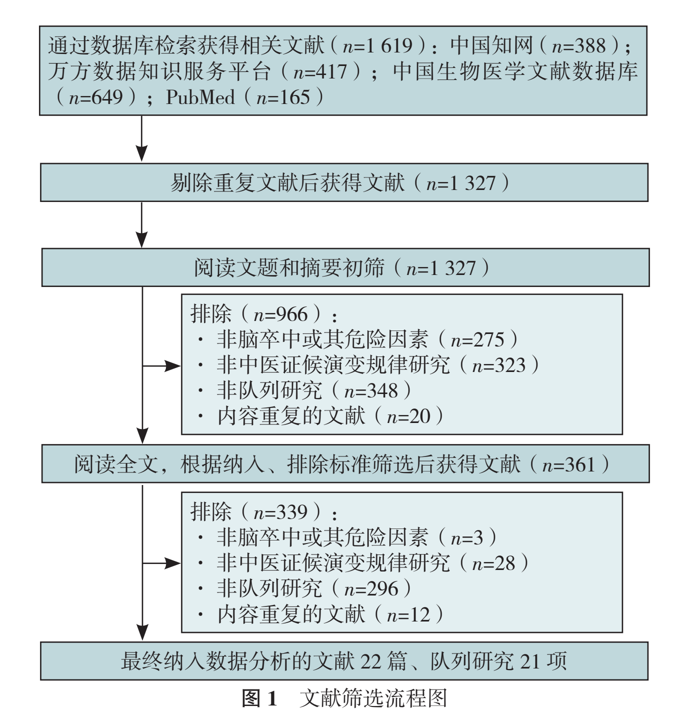


图 1　文献筛选流程图
Figure 1　A flowchart of literature screening

2.2　纳入研究的基本特征

纳入研究基本特征详见表 2。纳入的 21 项队列研究中，2 项为基于社区的临床队列研究（n=2，9.52%），2 项研究未报告研究来源（n=2，9.52%），其余 17 项均为基于医院的临床队列研究（n=17，80.95%），包括前瞻性研究 15 项和回顾性研究 6 项。病种涉及脑卒中危险因素的研究共 5 项，具体包括糖尿病 2 项（40.00%），糖尿病合并肥胖 1 项（20.00%），高血压 1 项（20.00%）以及含多项危险因素的脑卒中高危人群 1 项（20.00%）。脑卒中的相关队列研究共 16 项，包括缺血性脑卒中最多共 10 项（62.50%），出血性脑卒中 2 项（12.50%），其余 4 项研究纳入所有脑卒中类型（25.00%）。其中，15 项研究观察疾病的自然病程变化（n=15，71.43%），6 项研究观察干预措施对疾病的长期影响（n=6，28.57%）。在北京建立的队列数量最多共有 10 项，且均为前瞻性队列研究，其中 9 项为脑卒中相关。在 14 项报告了基金资助来源的研究中，6 项获得了国家级基金资助且作为文章的第一标注，包括了 4 项国家重点研发计划资助的脑卒中队列研究。仅有 1 项研究在中国临床试验注册中心（ChiCTR）进行了注册（n=1，4.76%）。

研究规模方面，样本量最少者为 50 例，最多者为 3 000 例，纳入研究样本量的中位数为 203 例。队列建立时间方面，共有 18 项研究报告了研究对象入组的具体时间。在 13 项前瞻性队列研究中，启动时间最早可追溯到 2007 年，启动研究最多的则集中在 2008 年，共有 3 项研究，未观察到与时间相关的数量变化趋势。在 5 项回顾性队列研究中，1 项采用 2005 年开始招募入组的研究数据，2 项采用的是 2018 年起始的研究数据，2 项采用的是 2020 年起始的研究数据。

随访指标方面，对于疾病研究，损害指标中最常见的是美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale，NIHSS），共有 5 项研究（33.33%）；能力减退指标方面最常见的是改良 Rankin 量表（modified Rankin Scale，mRS），共有 4 项研究（26.67%）；病理指标方面，最常见的是影像学指标，共有 2 项研究（13.33%）分别为头颅电子计算机断层扫描（computed tomography，CT）和颈动脉彩超；临床结局事件方面，2 项研究报告了临床终点事件的发生（13.33%），其中 1 项研究为脑卒中的发生，另 1 项为死亡及脑卒中复发，未见残障相关指标的应用。对于干预研究，所有研究均报告有效性指标，其中 5 项研究还报告安全性指标（83.33%），未见经济性指标的报告。

随访时长方面，随访周期最短为 14 d，最长为 2 年。在 5 项脑卒中危险因素相关的队列研究中，随访时长在 1 年及以上者共有 3 项，分别是糖尿病 2 项和含有多个危险因素的脑卒中高危人群 1 项；其余 2 项研究分别为随访 3 个月的糖尿病合并肥胖的研究与随访 4 周的高血压研究。在 16 项脑卒中队列研究中，随访时长≤ 90 d 的研究数量最多（n=14，87.50%），其余 2 项研究随访时长在 90 d 以上、1 年以内。

中医证候方面，2 项参照证候诊断标准进行诊断（9.52%），1 项未报告证候诊断方法（4.76%），13 项采用的是规范的证候诊断量表（61.90%），均为脑卒中队列，诊断量表中《中风病辨证诊断标准》（n=5，38.46%）及《缺血性中风证候要素诊断量表》（n=4，30.77%）较常用。5 项研究进行了中医证候积分的评估（23.81%）。仅 1 项研究通过面对面问卷调查的形式采集了研究对象的中医相关症状及体征（4.76%），包括整体形态、面色、纳眠、二便、舌象、脉象等变量。

2.3 基于 NOS 的方法学质量评价结果

22 篇文献的中位 NOS 得分为［5（4，5）］分。其中，NOS 得分 <4 分共有 1 篇，4 分≤ NOS 得分 <7 分共有 19 篇，NOS 得分≥ 7 分共有 2 篇。具体到每个 NOS 条目的得分情况，得分率较高的条目依次为：条目 2“非暴露队列的选择”（100.00%）、条目 4“确定研究开始时没有所研究的结局发生”（100.00%）及条目 3“暴露的确定”（90.91%）。关于条目 3，共有 20 篇文献描述了具体的证候诊断工具，包括规范的证候诊断量表或参照证候诊断标准进行诊断，但其余两篇文献没有提供相关细节。得分率较低的条目依次为：条目 1“暴露队列的代表性”（9.09%），仅有两篇文献是基于社区的研究，18 篇文献的病例来自于医院，剩余 2 篇文献未描述病例来源；条目 6“结局评估”（9.09%），仅 2 篇文献参考医疗记录或影像学资料对结局指标进行判断，1 篇文章的结局指标评估依赖于患者的报告，剩余 19 篇文献均未对结局评估细节进行描述；条目 5“基于设计或分析的同类人群的可比性”（18.18%），

表 2 纳入研究基本特征

Table 2 Basic characteristics of included studies

基本特征	研究数量（项）	构成比（%）	基本特征	研究数量（项）	构成比（%）
队列研究类型			基金支持[b]		
前瞻性	16	76.19	国家级	7	26.92
回顾性	5	23.81	省部级	7	26.92
研究规模（人）			厅局级	5	19.23
<100	5	23.81	其他	7	26.92
100~500	9	42.86	病种		
>500	7	33.33	脑卒中	16	76.19
建立队列的省 / 直辖市			脑卒中危险因素	5	23.81
北京	10	47.62	随访指标		
广东	3	14.29	疾病研究[c]		
江苏	2	9.52	临床结局	2	13.33
河北	2	9.52	病理指标	3	20.00
天津	1	4.76	损害	9	60.00
黑龙江	1	4.76	能力减退	5	33.33
山东	1	4.76	残障	0	
上海	1	4.76	干预研究[d]		
发表类型[a]			有效性指标	6	100.00
期刊论文	11	50.00	安全性指标	5	83.33
北大核心期刊	5	45.45	经济性指标	0	
中国科技论文统计源期刊	5	45.45	随访时长		
其他中文期刊	1	9.09	90 d 及以下	15	71.43
学位论文	11	50.00	90 d 以上且 1 年以下	3	14.29
博士	5	45.45	1 年及以上	3	14.29
硕士	6	54.55	中医证候研究工具		
			规范的证候诊断量表	13	61.90
			中医证候积分	5	23.81
			参照证候诊断标准	2	9.52
			未报告证候诊断方法	1	4.76

注：由于两篇文献源于同一研究[18，33]，基本特征最终纳入研究数量 n=21。[a] 由于同一研究的两篇文献发表类型不一致，发表类型的文献总数量 n=22；[b] 支持基金总数量 n=26；[c] 疾病研究总数量 n=15；[d] 干预研究总数量 n=6；由于数值修约，部分百分比相加不等于 100.00%。

3 篇文献充分校正了混杂因素，1 篇文献校正了部分混杂因素，其余文献未考虑混杂因素的影响。纳入研究的 NOS 质量评价结果见表 3，整体分布情况见图 2。

2.4　NOS 得分亚组分析

在 NOS 得分的亚组分析中，发表于北大中文核心期刊的研究 NOS 得分高于发表于其他期刊的研究得分，差异有统计学意义（$Z=-2.554$，$P=0.011$）；其余亚组组间 NOS 得分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 4。

3　讨论

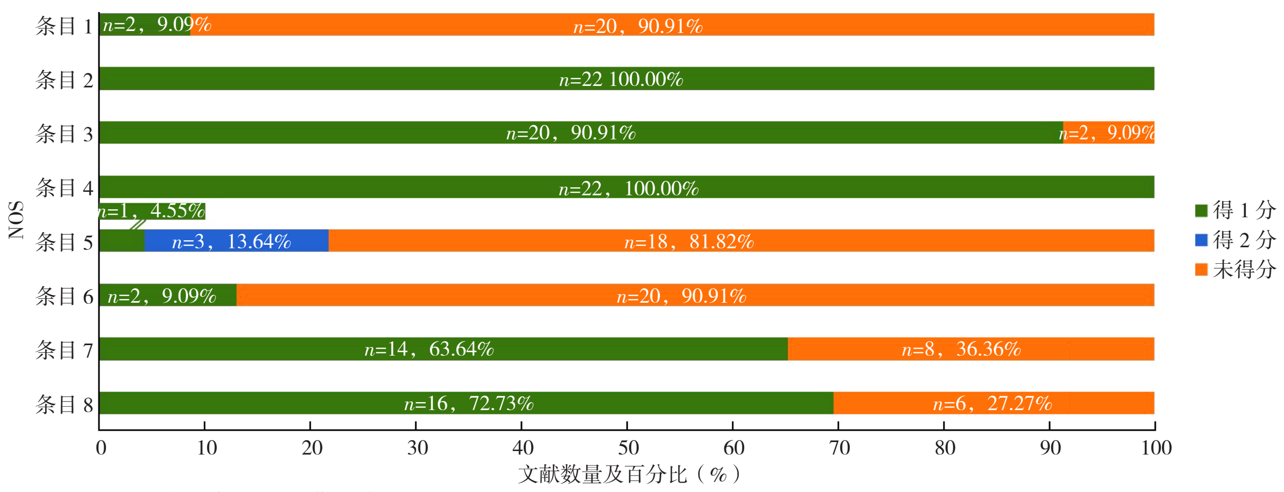
本研究通过全面系统的检索，最终仅纳入 22 篇（21 项研究）脑卒中及其风险人群中医证候演变规律研究的文献，相对于脑血管病风险人群中医证候分布规律的横断面调查研究而言，其发表的文献数量偏少。同样作为我国重大疾病的冠心病也存在中医证候演变规律纵向研究较少的情况[36]。对于纳入的中医证候规律文献，无论是规模数量还是方法学质量，病种为脑卒中的研究均明显优于脑卒中危险因素（如高血压、糖尿病等疾病）的研究，这可能与脑卒中是我国重大疾病、开展研究较早有关。根据文献报道，自 1984 年已经开始有脑卒中的中医证候规律研究陆续发表[37]，包括疾病特异性的中医诊断标准及诊断量表的研制，例如《中风病证候诊断标准》及《缺血性中风证候要素诊断量表》[38-39]，并在脑卒中的证候分布及演变规律研究方面积累了一定基础[8]。冠心病同样作为我国的重大疾病之一，目前已有疾病特异性的中医证候诊断工具[40]，且近 30 年积累了数量可观的证候研究，证候演变规律相关文献超过 30 篇[36]。以上均提示，重大疾病的证候规律在上世纪九十年代就开始得到重视，且在国家重点基础研究发展计划（简称 973 计划）及国家重点研发计划等国家重大基金项目支持下，经过多年积累，目前已经形成系统化的方法学理论、证候诊断标准、证候研究工具以及推广应用方案，为今后的深入研究打下了坚实的基础。而高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖等慢性疾病的中医证候演变规律研究数量则十分有限，考虑到我国人口老龄化程度加剧及我国慢性病患病率持续上升带来的疾病负担[41-42]，未来应加强这些病种的中医证候方法学研

表 3　NOS 的评价结果

Table 3　Quality assessment of included articles by NOS

纳入的研究	发表年份（年）	条目 1	条目 2	条目 3	条目 4	条目 5	条目 6	条目 7	条目 8	总分（分）
陈路[14]	2012		√	√	√			√	√	5
陈茹[15]	2015		√	√	√	√√	√	√		7
陈刚毅[16]	2019		√	√	√			√		4
付翰轩[17]	2022		√	√	√				√	4
高芳[18]	2013		√	√	√			√	√	5
韩芳[19]	2018		√	√	√			√	√	5
黄粤[20]	2015		√	√	√	√√		√		6
孔德舟[21]	2022		√	√	√		√		√	5
李萌青[22]	2020		√	√	√				√	4
刘霞[23]	2020		√	√	√				√	4
庞国明[24]	2022		√		√			√		3
任珊[25]	2013		√	√	√				√	4
史亚楠[26]	2018	√	√	√	√	√√			√	7
王建华[27]	2001		√	√	√			√		4
王智强[28]	2015		√	√	√				√	4
辛喜艳[29]	2012		√	√	√	√		√	√	6
闫赛[30]	2022		√	√	√			√	√	5
杨小燕[31]	2012		√	√	√			√	√	5
曾妙玲[32]	2019		√	√	√			√	√	5
扎娃[33]	2010		√	√	√				√	4
占戈[34]	2012		√	√	√			√	√	5
郑硕[35]	2017	√	√		√			√		4

注：NOS= 纽卡斯尔 – 渥太华量表；表 3 的评价基于 22 篇文献；条目 1 为暴露队列的代表性；条目 2 为非暴露队列的选择；条目 3 为暴露的确定；条目 4 为确定研究开始时没有所研究的结局发生；条目 5 为基于设计或分析的同类人群的可比性；条目 6 为结局评估；条目 7 为随访时间是否足够长，以确保结果发生；条目 8 为队列随访的充分性。



注：NOS= 纽卡斯尔 – 渥太华量表；条目 1 为暴露队列的代表性；条目 2 为非暴露队列的选择；条目 3 为暴露的确定；条目 4 为确定研究开始时没有所研究的结局发生；条目 5 为基于设计或分析的同类人群的可比性；条目 6 为结局评估；条目 7 为随访时间是否足够长，以确保结果发生；条目 8 为队列随访的充分性。

图 2 纳入文献的方法学质量概况

Figure 2 Methodological quality summary of included articles

究及流行病学调查，为后续中医药参与慢病防控提供参考依据。

本文纳入的队列以省部级以上基金资助、前瞻性、疾病研究的设计为主，研究规模呈现出中等样本量居多的趋势，学位论文者最为常见。在方法学方面，纳入研究的总体方法学质量属于中等，在暴露队列的代表性、结局评估的准确性、同类人群的可比性 3 个方面得分率较低，在随访时长和充分性两方面的得分率亦需提升。具体来讲，暴露组代表性方面，大部分研究病例来自于医院，仅 2 项研究病例来源于社区招募。脑卒中发生发展受到基因、环境、生活方式、疾病管理和治疗手段等多个因素的影响，医院环境下招募的调查对象尽管更接近临床实践，但存在较大的选择性偏倚并影响暴露组的代表性，未来应重视基于社区人群的证候规律研究，或者尽可能控制偏倚的来源，例如增加跨区域的多中心、保证医院级别的多样性[43]。基于设计或分析的同类人群的可比性方面，大部分纳入的研究并未在前期设计时充分考虑造成组间不均衡的关键临床因素或事后采用统计学的方法进行控制，这将影响后续对证候与结局指标的关联进行统计分析及因果判断[44]。此外，识别和控制中医特异性的混杂因素是中医证候研究中的难点，国内学者对中医证候构成要素的理论、中医观察性研究混杂因素识别及控制的方法均提出了思考与探索[45-47]，未来仍应加强中医证候研究者的培训，并开展对应的方法学研究。在结局评价方面，仅有 3 项研究参考医疗记录或结合影像学资料进行判断，其余的研究均未报告 NOS 推荐的结局评价方法（独立的盲法评估，参考安全记录，链接的记录），这是通过实施过程改进就可以降低的偏倚风险，未来应加强研究者在结局数据准确性方面的技术培训。关于随访时长方面，脑卒中的中医证候演变规律研究随访周期均≤ 1 年，大多随访至出院或者发病后 90 d，这与国内外大部分的脑卒中临床队列随访周期类似[48]，这对于评估脑卒中复发事件、患者的独立活动能力及功能恢复情况是较为适宜的[49]，但这并不适用于脑卒中危险因素人群的随访，因其发生新发脑卒中等终点事件的时间较长，可参照中国慢性病前瞻性队列（China Kadoorie Biobank，CKB）等国内大型慢病队列研究的随访周期[50]。此外，关于队列的充分性方面，仍有部分纳入研究的失访率高且未分析导致高失访率的原因，这将影响结局事件的统计估算，甚则歪曲暴露与结局的关系，这是队列研究的共性挑战之一，参与者的地域流动或主观意愿不足等因素均会对随访的完整性带来困难[51]。尽管有事后的统计分析方法以弥补一定的数据缺失，但避免失访率过高仍然是开展队列研究的核心实施问题之一，除了加强随访人员的培训和随访能力的提升，还必须考虑各种通讯软件和信息管理平台的使用，进一步提高随访对象的依从性和数据管理的效率[52]。此外，证候规律是中医的关键科学问题，然而亚组分析发现，北大中文核心期刊发表的文献质量明显优于其他类型期刊发表的文献，建议其他学术期刊也应重视此类论文的方法学质量。

除了 NOS 评价发现的方法学问题以外，我们还在分析文献中发现中医证候研究及脑卒中队列研究的两个特异性问题。第一，暴露因素确定方面，尽管大部分研究描述了证候诊断方法，但仅有脑卒中队列采用疾病特异性的中医证候诊断量表，实现了中医证候的定量诊

表 4 不同基本特征研究 NOS 得分比较［M（P_{25}，P_{75}），分］
Table 4 Comparison of NOS scores between studies with different basic characteristics

基本特征	文献数量	NOS 得分	Z 值	P 值
队列研究类型			<0.001	1.00
前瞻性	17	5.0（4.0，5.0）		
回顾性	5	5.0（4.0，5.0）		
研究规模（人）			-0.562	0.574
≤ 500	15	5.0（4.0，5.0）		
>500	7	5.0（4.0，5.5）		
建立省 / 直辖市			-1.118	0.264
北京	11	5.0（4.0，5.5）		
其他地区	11	4.0（4.0，5.0）		
发表类型			-0.664	0.507
期刊论文	11	5.0（4.0，5.0）		
学位论文	11	5.0（4.0，5.5）		
期刊等级			-2.554	0.011
北大中文核心	5	5.0（5.0，5.0）		
其他中文期刊	6	4.0（4.0，4.0）		
国家级基金支持			-0.863	0.388
有	6	5.0（4.2，5.8）		
无	16	4.5（4.0，5.0）		
研究主题			-0.235	0.814
疾病研究	16	4.5（4.0，5.0）		
干预研究	6	5.0（4.2，5.0）		
病种			-1.292	0.196
脑卒中危险因素	5	4.0（4.0，5.0）		
脑卒中	17	5.0（4.0，5.0）		
随访时长			-0.431	0.666
90 d 及以下	16	5.0（4.0，5.0）		
90 d 以上	6	4.5（4.0，5.0）		
中医证候研究方法			-1.292	0.196
中医证候诊断规范	17	5.0（4.0，5.0）		
中医证候积分	5	4.0（4.0，5.0）		

断。规范的中医证候诊断量表是开展证候演变规律研究的基础，除了脑卒中，我国学者已研制多个脑卒中危险因素的中医证候诊断量表（例如：高血压、糖尿病），但大部分仅针对该病种的某个特定证候（包括证素、证型），并未覆盖该病种的多个主要证型，这可能是在流行病学研究中应用不足的原因之一[53]。同时，部分研究采用中医证候积分作为证候评价工具，中医证候积分是一种根据《中药新药临床研究指导原则》制定的证候评价方法，其基于专家经验，列出构成证候诊断标准的若干主要症状 / 体征和次要症状 / 体征，确定各症征在证候诊断中所占的权重，并将各症征分为 4 级，最后根据症状总积分，建立证候轻、中、重的分级诊断标准，通常用于评价中医药干预疾病前后的证候演变规律。通过这种方式，中医证候积分能够体现证候的规律，即疾病过程中机体反应状态及其运动、变化的特点[54]。然而，中医证候积分中主要或次要症征的来源、主次项目区分以及分级赋分权重尚未经过验证，未来有待进一步优化[55-56]。四诊客观化是中医证候诊断规范化研究的重要环节，但纳入的研究几乎都是采用面对面访谈问卷调查的方式，这种四诊信息收集的方法主要依赖于中医师的“望、闻、问、切”来获取临床信息，主观性较大[57]。近年来随着大数据及生物信息技术的发展，我国学者也提出了中医辨证论治的“数智融合”理念，即利用生物学、数学、人工智能等多学科交叉手段研究病证状态的数字化表征，实现辨证论治过程的数字化与智能化，旨在进一步推动中医精准辨证[58]。因此，未来仍应该在中医证候诊断的标准化、测量精准性方面开展进一步的研究工作。第二，对于疾病研究的结局指标方面，使用较多的是损害和能力减退的测量工具以及病理方面的替代指标，缺乏新发 / 复发卒中事件或死亡等临床终点以及残障相关指标（疾病对社会功能的影响）[59]；对于干预性研究，有效性和安全性得到了大部分研究的关注，但经济性却被严重忽视[60]。未来在开展本病种相关中医证候规律研究时，应加强对疾病的认识、合理设计结局指标。

由于本研究仅基于发表的文献进行数据分析及方法学评价，可能存在实际研究方法与文章报告不完全符合的情况。此外，NOS 量表是观察性研究方法学质量评价的工具之一，仅代表一部分学者的观点[61]，且该量表未涵盖中医特异性领域，亟待相关方法学质量评价工具的研发。

4 小结

脑卒中及其风险人群中医证候演变规律研究的方法学质量为中等，未来应在暴露队列的代表性、结局评估及随访方面优化设计与实施，并重视中医证候相关混杂因素的控制。

作者贡献：苏晴负责研究文献的检索与筛选、质量评价、数据分析、论文起草及图表制作；徐曜负责研究文献的检索与筛选、数据提取与质量评价；李一航、汪丽燕负责研究文献的检索及数据提取；蔡业峰参与选题及临床讨论；倪小佳负责文章的构思与研究设计、内容质控、论文撰写及审校，对文章整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

倪小佳 https://orcid.org/0000-0001-6624-5244

参考文献

［1］褚福永，王阶，邢雁伟，等．论证候动态演变规律的复杂性及研究思路［J］．中医杂志，2009，50（10）：936-938. DOI:

10.3321/j.issn：1001-1668.2009.10.032.
[2] 李伟珂，王至婉．中医证候要素演变规律研究概述［J］．世界科学技术－中医药现代化，2021，23（1）：147-153. DOI：10.11842/wst.20200426008.
[3] 牟新，周迪夷，周旦阳，等．采用前瞻性队列研究在观察中医证候演变规律中的方法学探讨［J］．中华中医药杂志，2014，29（2）：514-517.
[4] 林翠清，段玉婷，陆丽明．队列研究在中医药领域的应用［J］．中华中医药学刊，2021，39（2）：189-193. DOI：10.13193/j.issn.1673-7717.2021.02.048.
[5] 许伟明，胡镜清，厉将斌，等．当代中医辨证方法的系统回顾与研究展望［J］．中医杂志，2016，57（18）：1531-1539. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2016.18.001.
[6] 中华中医药学会脑病分会，广东省中医药学会脑病专业委员会，广东省中西医结合学会卒中专业委员会．中西医结合脑卒中循证实践指南（2019）［J］．中国循证医学杂志，2020，20（8）：901-912. DOI：10.7507/1672-2531.202001075.
[7] 张欣欣，姜琦，许前磊，等．队列研究在中医药领域应用的实践与思考［J］．中华中医药学刊，2022，40（4）：148-151. DOI：10.13193/j.issn.1673-7717.2022.04.033.
[8] 张洋，何建成．常见脑血管系统疾病的证候演变规律研究概述［J］．中华中医药学刊，2015，33（7）：1584-1586. DOI：10.13193/j.issn.1673-7717.2015.07.014.
[9] 苏晴，徐曜，莫睿璧，等．脑血管病风险人群中医证候调查的方法学质量评价［J］．中国循证医学杂志，2023，23（10）：1204-1211.
[10] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组．中国脑血管病一级预防指南 2019［J］．中华神经科杂志，2019，52（9）：684-709. DOI：10.3760/cma.j.issn.1006?7876.2019.09.002.
[11] 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会．中国脑卒中防治指导规范（2021 年版）［EB/OL］．（2021-08-31）［2024-06-19］．http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/202108/50c4071a86df4bfd9666e9ac2aaac605.shtml.
[12] WELLS G，SHEA B，O'CONNELL D，et al. The newcastle-ottawa scale（NOS）for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses［EB/OL］.（2000-07-03）［2020-06-15］. https://cmr.cochrane.org/?CRGReportID=2972.
[13] 李柄辉，訾豪，李路遥，等．医学领域一次研究和二次研究的方法学质量（偏倚风险）评价工具［J］．医学新知，2021，31（1）：51-58. DOI：10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07.
[14] 陈路，陈志刚，占戈．糖尿病脑卒中与非糖尿病脑卒中的中医证候特点对照研究［J］．北京中医药大学学报，2012，35（7）：490-493.
[15] 陈茹．回顾性分析支架与药物治疗症状性 ICAS 疗效与证候演变规律［D］．广州：广州中医药大学，2015.
[16] 陈刚毅，曾妙玲，李显红，等．糖尿病肾病患者生物节律紊乱的中医证型及影响因素研究［J］．四川中医，2019，37（1）：79-81.
[17] 付翰轩．血管内介入治疗前循环血管闭塞脑梗死的中医证候规律及联合化痰通络汤疗效分析［D］．天津：天津中医药大学，2022.
[18] 高芳，扎娃，刘强，等．缺血性中风急性期大小动脉病变的证候演变规律研究［J］．北京中医药，2013，32（7）：490-493.
[19] 韩芳．病证结合早期干预方案对急性缺血性卒中预后影响的前瞻性队列研究［D］．北京：北京中医药大学，2018.
[20] 黄粤，高颖，钟海珍，等．缺血性中风合并高血糖患者急性期多时点中医证候分析及预后研究［J］．中华中医药杂志，2015，30（11）：4094-4098.
[21] 孔德舟．五虫通络胶囊对缺血性中风二级预防效果的回顾性观察［D］．济南：山东中医药大学，2022.
[22] 李萌青．脾虚证和非脾虚证缺血性脑卒中患者临床特点和预后的比较［D］．上海：上海中医药大学，2020.
[23] 刘霞．大脑中动脉狭窄性脑梗死患者侧支循环与证候要素的相关性研究［D］．北京：北京中医药大学，2020.
[24] 庞国明，孔丽丽，庞开云，等．基于真实世界应用和中降浊调糖饮治疗肥胖 2 型糖尿病痰浊中阻证临床疗效回顾性队列研究［J］．江西中医药，2022，53（10）：30-33.
[25] 任珊．中风病急性期高血压病组与非高血压病组的中医证候规律对比研究［D］．北京：北京中医药大学，2011.
[26] 史亚楠．中风后认知障碍危险因素及中医证候演变研究［D］．北京：北京中医药大学，2024.
[27] 王建华．出血性中风、缺血性中风急性期证候演变规律的研究［J］．中国中医急症，2001（4）：215-217 DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2001.04.020.
[28] 王智强，崔春丽，过伟峰．痰证病机对出血性中风急性期病情及预后影响的相关性研究［J］．中国中医急症，2015，24（6）：941-942，945. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2015.06.001.
[29] 辛喜艳．中风病虚实证候演变及脑电特征与预后的关系研究［D］．北京：北京中医药大学，2012.
[30] 闫赛，陈会君，谷梦宇，等．天麻钩藤饮加减治疗原发性高血压（阴虚阳亢型）患者的回顾性分析［J］．时珍国医国药，2022，33（9）：2195-2197.
[31] 杨小燕．出血性中风急性期中经络、中脏腑病机证素分布演变规律及其相关因素研究［D］．南京：南京中医药大学，2012.
[32] 曾妙玲，陈刚毅．糖尿病肾病伴生物节律紊乱人群的中医证候特征分布［J］．广州中医药大学学报，2019，36（4）：453-457.
[33] 扎娃．缺血性中风急性期大小动脉病变的证候研究［D］．北京：北京中医药大学，2010.
[34] 占戈，袁玉娇，田园，等．糖尿病合并脑血管病急性期中医证候演变规律研究［J］．北京中医药大学学报，2012，35（2）：134-135，140.
[35] 郑硕，张允岭，孙静宜，等．颈动脉粥样硬化与缺血性卒中的关系及中医证候要素演变分析［J］．世界中医药，2017，12（3）：655-660，665. DOI：10.3969/j.issn.1673-7202.2017.03.045.
[36] 王传池，吴珊，江丽杰，等．1990—2020 年我国冠心病中医证的流行病学调查研究概况［J］．中国中医基础医学杂志，2020，26（12）：1883-1893.
[37] 王永炎．中风病科研思路方法刍议［J］．辽宁中医杂志，1984（9）：1-5.
[38] 任占利，范吉平．《中风病证候诊断标准》的临床验证研究［J］．北京中医药大学学报，1994（6）：41-43+70.
[39] 高颖，马斌，刘强，等．《缺血性中风证候要素诊断量表》临床验证［J］．中医杂志，2012，53（1）：23-25.
[40] 中华中医药学会心病分会．冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断

标准［J］. 中国中西医结合杂志，2018，38（2）：154-155. DOI：10.7661/j.cjim.20171214.330.
［41］曹新西，徐晨婕，侯亚冰，等. 1990—2025 年我国高发慢性病的流行趋势及预测［J］. 中国慢性病预防与控制，2020，28（1）：14-19. DOI：10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2020.01.004.
［42］黎艳娜，王艺桥. 我国老年人慢性病共病现状及模式研究［J］. 中国全科医学，2021，24（31）：3955-3962，3978. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.295.
［43］柏柳安宁，夏结来，王陵，等. 真实世界研究中的常见偏倚及其控制［J］. 中国临床药理学与治疗学，2020，25（12）：1422-1428. DOI：10.12092/j.issn.1009-2501.2020.12.015.
［44］冯玉婷，刘芷含，柴倩云，等. 真实世界研究中混杂因素和协变量控制——以脑血管病为例［J］. 中国卒中杂志，2022，17（12）：1304-1309. DOI：10.3969/j.issn.1673-5765.2022.12.004.
［45］郭淑贞，王伟. 中医证候形成的“三因”理论［J］. 中医杂志，2020，61（17）：1493-1497. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2020.17.006.
［46］赵国桢，高子恒，赵晨，等. 中医观察性研究中混杂因素识别及控制的方法及挑战［J］. 中国实验方剂学杂志，2024，30（22）：120-126.DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20240422.
［47］张彤，何文婷，费宇彤，等. 干预性队列研究的偏倚控制及其在中医领域的特殊性［J］. 中医杂志，2019，60（11）：923-927. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2019.11.006.
［48］郭藏，谷鸿秋，王拥军，等. 国内外卒中队列研究进展［J］. 生命科学，2023，35（12）：1594-1598.
［49］刘子悦，朱以诚. 脑卒中干预试验中功能结局指标的发展［J］. 华西医学，2020，35（6）：637-641. DOI：10.7507/1002-0179.202005061.
［50］李立明，吕筠. 大型前瞻性人群队列研究进展［J］. 中华流行病学杂志，2015，36（11）：1187-1189. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.11.001.
［51］王梅，王建华，张抗，等. 中医药疗效评价队列研究的方法学质量评价［J］. 中医杂志，2016，57（16）：1379-1383. DOI：10.13288/j.11-2166/r.2016.16.009.
［52］李萍，苏泽琦，李园，等. 影响中医临床随访研究数据质量的常见问题及对策［J］. 现代中医临床，2019，26（6）：44-49. DOI：10.3969/j.issn.2095-6606.2019.06.010.
［53］邓力，蒋志良，吴瑞华，等. 中医诊断量表研究进展［J］. 光明中医，2022，37（11）：2062-2065. DOI：10.3969/j.issn.1003-8914.2022.11.058.
［54］郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则：试行［M］. 北京：中国医药科技出版社，2002.
［55］王建新，任毅铭，丰雪，等. 中医证候疗效评价方法的研究进展［J］. 中国中药杂志，2024，49（6）：1467-1473. DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20240103.501.
［56］赵雪，戴国华，管慧，等. 中医临床疗效评价指标的选择与应用［J］. 中华中医药杂志，2022，37（4）：1863-1867.
［57］赵晖，陈家旭. 试论证候诊断规范化的研究思路和方法［J］. 天津中医药，2008，25（6）：465-468.
［58］尤良震，张晓雨，蒋寅，等. 面向精准医学的中医辨证论治数智化研究问题与策略［J］. 中华中医药杂志，2024，39（2）：551-555. DOI：10.16190/j.cnki.45-1211/r.2023.04.001.
［59］邬新峰，赖世隆，梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用［J］. 广州中医药大学学报，2002，19（4）：251-255. DOI：10.3969/j.issn.1007-3213.2002.04.002.
［60］马玉，惠文，邓可，等. 缺血性脑卒中中成药综合评价指标体系构建研究［J］. 中国循证医学杂志，2022，22（9）：1055-1061.
［61］STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses［J］. Eur J Epidemiol，2010，25（9）：603-605. DOI：10.1007/s10654-010-9491-z.

（收稿日期：2024-09-10；修回日期：2024-11-20）
（本文编辑：毛亚敏）